

# 各種条件下における蝸牛内直流電位に関する実験的研究

著者	伊勢 郁夫
号	993
発行年	1977
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/19273">http://hdl.handle.net/10097/19273</a>

氏 名（本籍）  
伊勢郁夫

学 位 の 種 類  
医 学 博 士

学 位 記 番 号  
医 第 9 9 3 号

学位授与年月日  
昭和 5 2 年 2 月 2 3 日

学位授与の要件  
学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴  
昭和 4 4 年 3 月  
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目  
各種条件下における蝸牛内直流電位に関する実験的研究

（主 査）

論文審査委員 教授 河 本 和 友 教授 田 崎 京 二

教授 鈴 木 泰 三

# 論 文 内 容 要 旨

## 緒 言

内耳の蝸牛内電位のうち、直流電位は蝸牛直流電位（以下EPと略す）とラセン器負電位（以下INPと略す）である。

Davisの仮説ほどではないが、蝸牛直流電位が聴覚発生のための感覚有毛細胞の高感度維持に重要な関連性をもつことが知られてゐる。腎不全や腎移植後の患者に利尿を促がすために大量の利尿剤が投与された際に、ある種の利尿剤——エタクリン酸、フロゼマイド等——では一過性の内耳性難聴がおけると報告され、これら利尿剤使用による動物実験でも形態学的に病的変化が感覚有毛細胞におこらず、一過性ながら血管条のみにおこることが知られている。この血管条の接触部位である蝸牛管内液は高 $K^+$ 、低 $Na^+$ の内リンパである。この内リンパの分泌機構についてはまだ定かでないが、最近血管条から分泌されとの報告も多い。

他方血管条からEPが産生されていることは周知の事実であり、EPと内リンパ分泌との因果関係の究明とEPの発生機構の究明がなされてゐる。EPは血行依存度が高い $+80 \sim +90$  mVの正の電位（+EP）と酸素欠乏で容易に低下し、 $-30 \sim -50$  mVの負の電位（-EP）とよりなることが知られている。しかし、+EPと-EPとから成るこのEPはその発生機構並びに存在意義になお疑問が多い。即ち、+EP並びに-EPはどのような機構で発生し、発生機構から内耳機構での存在意義を知ることが可能であるかという問題である。本実験では、この問題の究明のために内耳蝸牛の糖代謝を阻害——高エネルギー産生系阻害——し、その結果おこるEPの変化とINP——内外リンパを境するラセン器細胞内電位——との変化を経時的に記録観察した。

## 実験動物並びに方法

プライエル耳介反射正常なる有色モルモット97匹を使用した。麻酔にはネブタール（ $28\text{mg/kg}$ ）筋弛緩にはフラキンディール（ $2\text{mg/kg}$ ）を用い、呼吸は人工呼吸器で管理した。下顎方向から内耳蝸牛を露出し、基底回転の蝸牛窓膜或は第2回転の側壁から蝸牛管内に銀—塩化銀線を連結したガラス電極を挿入し、EP並びにINPを導出し直流増幅器で増幅し、ペンレコーダー並びに電圧計で記録観察した。糖代謝阻害方法は次の如くで行った。A)遮血実験—上行大動脈切断により内耳蝸牛の遮血負荷を行った。B)外リンパ灌流法による薬剤負荷—灌流入口を蝸牛窓近在骨壁に、出口を前庭窓近在骨壁にそれぞれ作成した。又、糖代謝阻害剤——モノヨード酢酸、メルサリル酸、p-ヒドロキシ水銀安息香酸——を人工外リンパ液——Fex氏液、pH 7.3～7.4

で  $1 \sim 0.1 \text{ mM}$  濃度に希釈し  $6.8 \mu\ell/\text{min}$  の灌流量を投与・負荷した。

## 実 験 結 果

A. 対照実験—無負荷時の E P 並びに I N P は共に実験時間中——70 分間——大きな変動を示さなかった。B. 遮血実験—遮血後 1 分以内に E P は  $-E P$  となり負荷後約 30 分で最大減少値 ( $-20 \sim -50 \text{ mV}$ ) に達した後は非常に緩徐に消失した。I N P は  $-E P$  の消失開始期に同時に消失し始めた。C. 外リンパ灌流法による薬剤負荷— a) ヨード酢酸—負荷濃度が低濃度になるにつれ、E P の減少速度も遅延するが、 $1 \sim 0.1 \text{ mM}$  濃度では E P は  $-E P$  まで減少した。 $1$  並びに  $0.5 \text{ mM}$  濃度で E P は実験時間中に消失したが、 $0.5 \text{ mM}$  濃度では  $+E P$  は短時間消失するが、後に回復し、 $-E P$  の減少消失は認められなかった。I N P は  $1$  並びに  $0.5 \text{ mM}$  濃度で消失するが、 $0.1 \text{ mM}$  濃度では大きな変動を示さなかった。b) メルサリル酸並びに p-ヒドロキシ水銀安息香酸—両薬剤は各々拮抗薬剤を有する有機水銀剤である。これら両薬剤負荷により—低濃度になるにつれ、変動も遅延するが— $-E P$  は  $0 \text{ mV}$  となった。なお、 $-E P$  はいずれの濃度負荷でも認められなかった。I N P は E P と共に消失した。

## 総 括

E P は明らかに  $+E P$  と  $-E P$  とから成り立っている。内耳蝸牛への遮血或は糖代謝阻害剤負荷——エネルギー産生系阻害——により  $+E P$  は速やかに減少消失した。しかし  $-E P$  は——I N P も——長時間残存し、消失にはかなりの時間を要した。このように、 $+E P$  発生に多量のエネルギーを必要とすること、更に血管条の多量の  $\text{Na}^+-\text{K}^+\text{ATPase}$  の存在も考慮するならば、 $+E P$  は血管条から内リンパへ  $\text{K}^+$  を分泌する能動輸送に際して発生する電位であろうと考えられる。 $-E P$  と I N P の発生には上記の如くあまり多くのエネルギーを必要としない。I N P は遮血実験でも消失には長時間を要し、低濃度の糖代謝阻害剤負荷ではほとんど不変であった。 $-E P$  は I N P が減少消失期に大きな減少消失を示した。しかし、 $-E P$  の減少消失は I N P のそれに比較して幾分早期に始まるように思われた。これは  $+E P$  発生機構の停止による内リンパのイオン組成の変化と、その後続いておこる I N P の減少消失——内外リンパを境するラセン器細胞の機能低下と膜透過性の異常をひき起こす——による内外リンパのイオン組成の変化で  $-E P$  の減少消失がおこると考えられる。即ち、 $-E P$  は内外リンパのイオン組成（濃度）に依存性が強い拡散電位であろうと考えられる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

蝸牛内リンパ電位（以下EPと略す）は音刺激による僅な振動を増幅して電氣的エネルギーに変える active biological transducer の役割を果していると考えられており、少なくとも正と負の二種類の電位の和であると云う Kuipers (1969) の考えを支持する人が多い。

即ち著者も述べている如く血管条における能動輸送による正の電位（以下+EPと略す）と内外リンパ液の主として $K^+$ の濃度差に由来する拡散電位（以下-EPと略す）との和である。+EPの発生部位である血管条は代謝が盛んな所にして、ATP産生やNa-K ATPase の阻害剤に敏感に反応することはよく知られている。

また著者の記録したもう一つの直流電位であるラセン器負電位（以下INPと略す）は感覚細胞をはじめとするラセン器内各種細胞の細胞内電位と考えられており、この電位と前述のEPとで感覚細胞と内リンパ腔の間に約160mVの電位差が存在し、音刺激にてその細胞膜の抵抗が変化し、蝸牛マイクロフォン電位（Receptor potential ではないかと考えられている）が発生すると考えられている。

以上の如くこの二つの直流電位は蝸牛の生理機能上重要な役割をなしており、著者はかゝる高エネルギー産生系を阻害すると考えられるモノヨード酢酸、メルサリル酸、P-ヒドロオキシ水銀安息香酸で外リンパ腔を灌流して、EP並びにINPに与える影響の観察を試みた。

従来、ウバイン、 $CN^-$ 、ある種の利尿剤（エタクリン酸、フロセマイド）やイオン組成を種々変えた人工的外リンパ液による灌流実験はあるが、前記薬剤によるものは報告されていない。

実験結果は1) モノヨード酢酸は+EPのみを障害し、-EPやINPへの影響は少ない。

2) 有機水銀剤は+EP、-EP、INPの全てを障害する。

1) に関しては前述の Kuipers の考えを裏づけるものにして、+EPの発生における糖代謝によるエネルギー産生機構の重要性を示しているものと思われる。2) の全ての電位が同時に障害される所見はきわめて興味あるものであり、従来報告された実験では、かゝる薬剤は報告されておらず、有機水銀剤の広範な代謝障害を示しているものとする。

1952年 Bekesy によりEPが発見されて以来、その生理的作用や発生機構について多数の研究があるも、いまだ十分に解明されたとは云い難く、本研究によって得られた内耳病態の所見は種々なる原因によって発生する内耳性難聴の病態解明に資する有意義なものであり、学位授与に値するものと認める。